

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-010833

(43)Date of publication of application : 13.01.1995

(51)Int.Cl.

C07C405/00

A61K 9/107

A61K 31/557

A61K 31/557

A61K 31/557

(21)Application number : 04-096690

(71)Applicant : MIZUSHIMA YUTAKA
SEIKAGAKU KOGYO CO LTD
ASAHI GLASS CO LTD
TAISHO PHARMACEUT CO LTD
GREEN CROSS CORP:THE

(22)Date of filing : 16.04.1992

(72)Inventor : MIZUSHIMA YUTAKA
IGARASHI TOSHISATO
INOMATA TOSHIHIDE
YASUDA ARATA
ARAKI KUREAKI
IMAGAWA TAKASHI
UCHIDA TAKESHI

(30)Priority

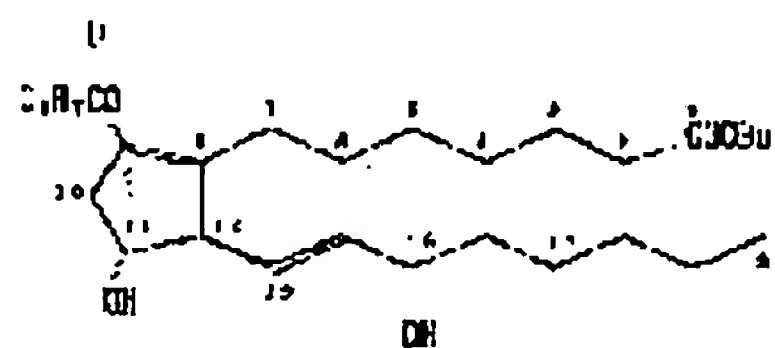
Priority number : 03112424
03130516Priority date : 16.04.1991
02.05.1991Priority country : JP
JP

(54) PROSTAGLANDIN ANALOGUE, ITS FAT EMULSION AND USE THEREOF

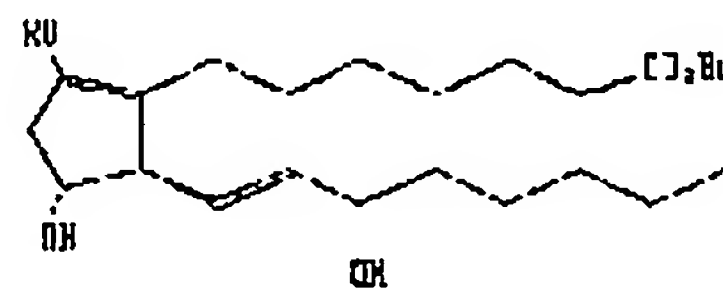
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a prostaglandin analogue excellent in stability and useful as a platelet agglutination inhibitor, a blood flow increasing agent and a hypotensive agent, and its fat emulsion.

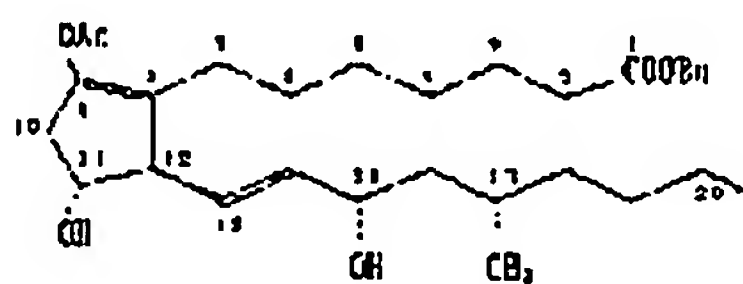
CONSTITUTION: This prostaglandin analogue is butyl-9-butyloxy-11 α , 15S- dihydroxyprosta-8,13E-diene-1-oate expressed by the formula I. The fat emulsion of a prostaglandin analogue of the formula II (R is acetyl or butyl) and a platelet agglutination inhibitor, a blood flow increasing agent and a hypotensive agent. A hypotensive drug containing a fat emulsion of butyl-9-acetoxy-11 α ,15S- dihydroxy-17S,20-dimethylprosta-8,13E-diene-1-oate of the formula III. These compounds can be obtained by reacting a 1-iodoalkane with an alkyl lithium and then with a trialkylphosphine-copper(I) iodide complex to obtain an organolithiocuprate, which is subjected to 1,4 co-addition to a substituted 2-cyclopentene-1-on and quench the carboxylic acid anhydride.



I



II



III

BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.04.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 09.10.2001

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-10833

(43) 公開日 平成7年(1995)1月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 405/00	5 0 6 E	7419-4H		
A 6 1 K 9/107	F			
31/557	A B N	9454-4C		
	A B U	9454-4C		
	A C B	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平4-96690

(22) 出願日 平成4年(1992)4月16日

(31) 優先権主張番号 特願平3-112424

(32) 優先日 平3(1991)4月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平3-130516

(32) 優先日 平3(1991)5月2日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 591102682

水島 裕

東京都世田谷区梅丘1丁目1番11号

(71) 出願人 000195524

生化学工業株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(71) 出願人 000000044

旭硝子株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目1番2号

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(74) 代理人 弁理士 高島 一

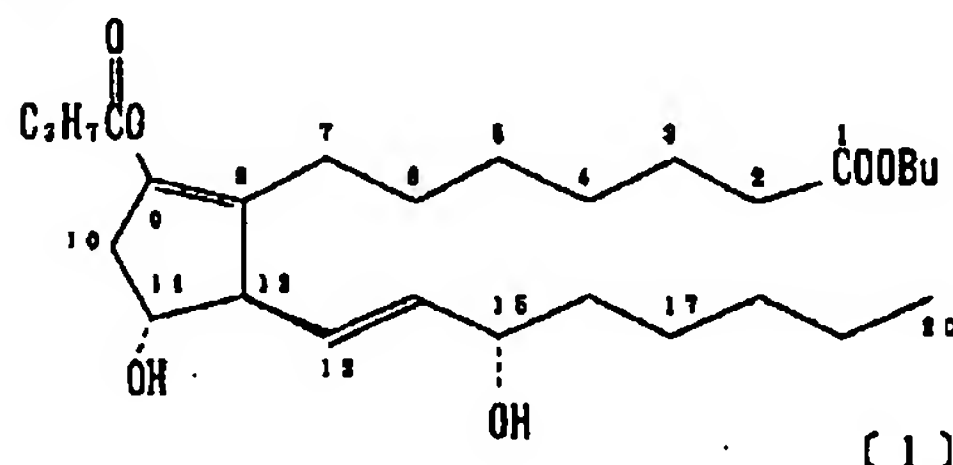
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン類縁体、その脂肪乳剤およびその用途

(57) 【要約】

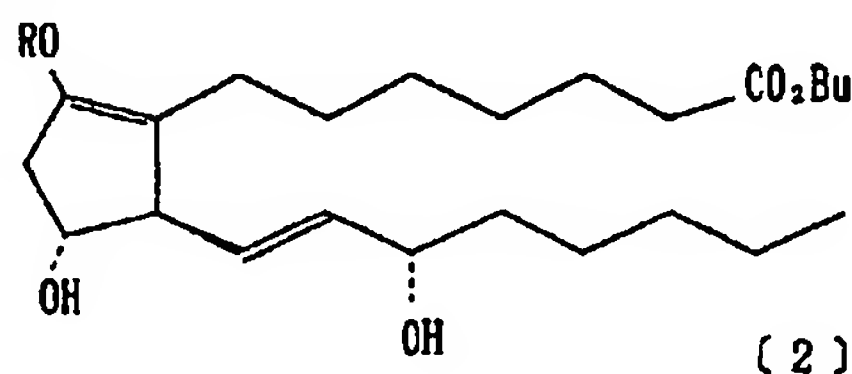
【構成】 下記式〔1〕で表されるプロスタグランジン類縁体。

【化1】



下記式〔2〕で表されるプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤。

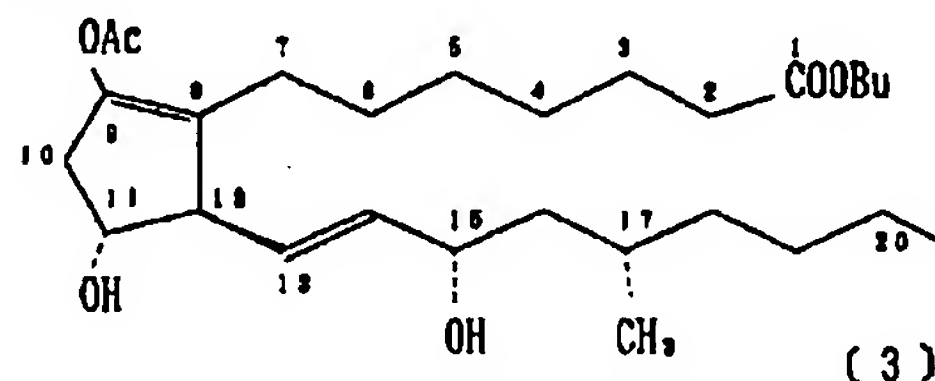
【化2】



(式中、Rはアセチル基またはブチリル基を示す)

当該脂肪乳剤を含有してなる血小板凝集抑制剤、血流増加剤および血圧降下剤。下記式〔3〕で表されプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤を含有してなる脂肪乳剤。

【化3】



【効果】 プロスタグランジン類縁体および脂肪乳剤は、安定性（熱、保存等）に優れ、優れた血小板凝集抑制剤、血流増加剤および血圧降下剤である。

1

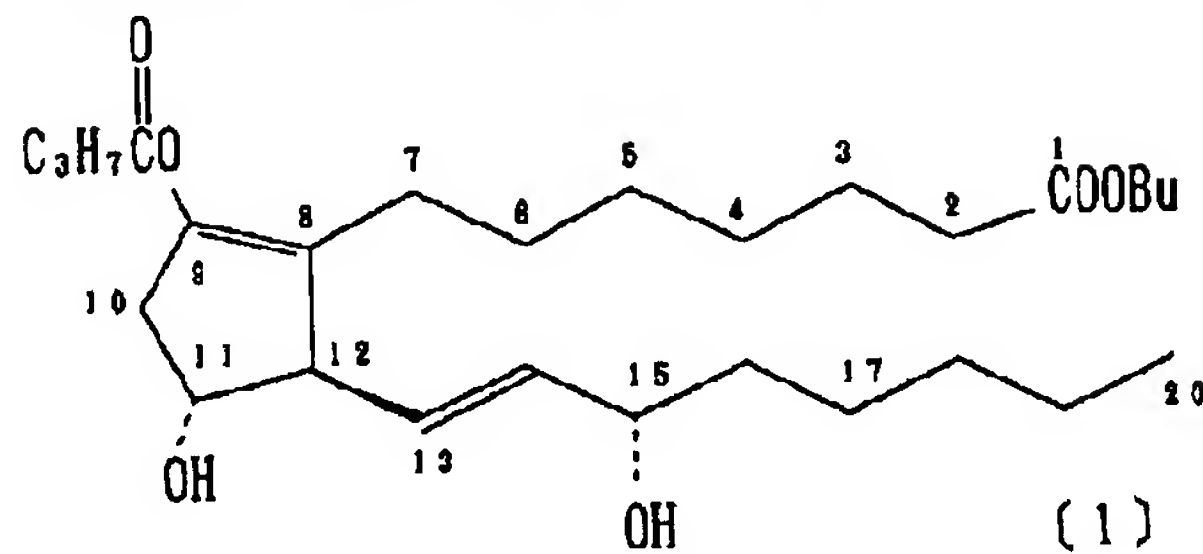
2

【特許請求の範囲】

*ジン類縁体。

【請求項1】 下記式(1)で表されるプロスタグラン*

【化1】

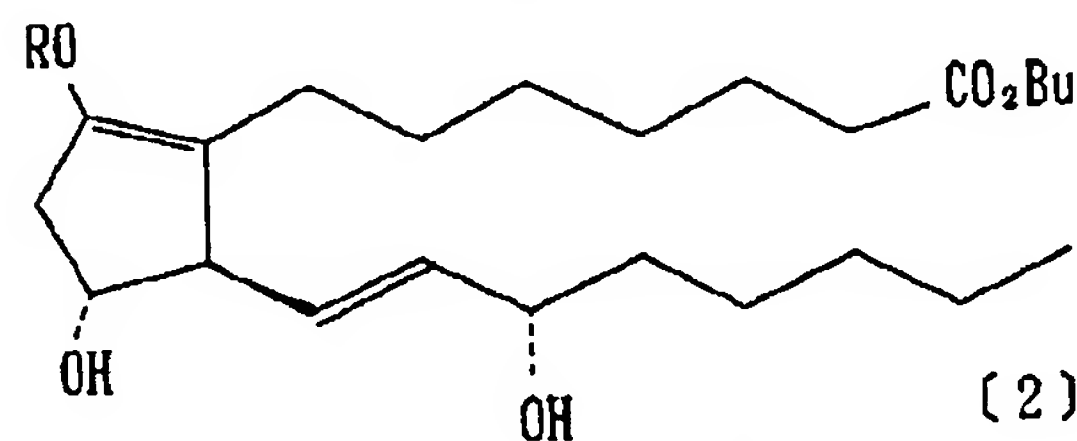


【請求項2】 下記式(2)で表されるプロスタグラン

※【化2】

ジン類縁体の脂肪乳剤。

※



(式中、Rはアセチル基またはブチリル基を示す)

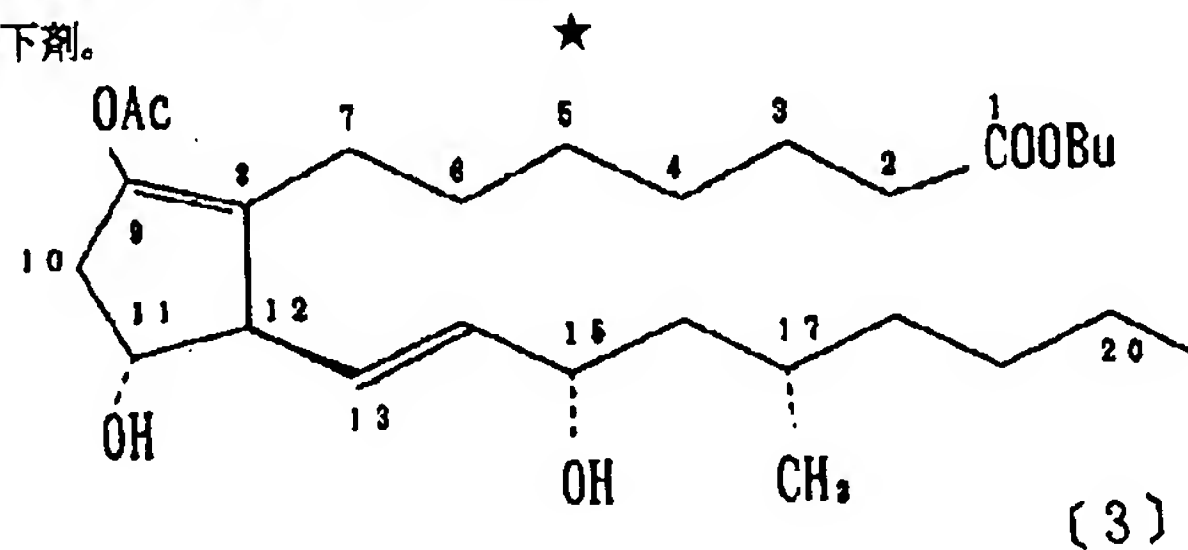
【請求項3】 請求項2に記載の脂肪乳剤を含有してなることを特徴とする血小板凝集抑制剤。

【請求項4】 請求項2に記載の脂肪乳剤を含有してなることを特徴とする血流増加剤。

【請求項5】 請求項2に記載の脂肪乳剤を含有してなることを特徴とする血圧降下剤。

★【請求項6】 下記式(3)で表されるプロスタグランジン類縁体(ブチル-9-アセトキシ-11 α , 15S-ジヒドロキシ-17S, 20-ジメチルプロスター-8, 13E-ジエン-1-オエートのこと)の脂肪乳剤を含有してなることを特徴とする血圧降下剤。

【化3】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、安定性、且つ活性の持続性に優れたプロスタグランジン類縁体、その脂肪乳剤および当該脂肪乳剤の用途に関するものである。

【0002】

【従来技術・発明が解決しようとする課題】プロスタグランジン(以下、PGという)類は、多価不飽和酸由来の生理活性物質である。1960年にPGE₁、PGE₂、PGE₃、PGF₁ α 、PGF₂ α およびPGF₃ α の6種の構造が決定されてから、PG類縁体の発見が相次ぎ、またその生理作用も次々と明らかにされてきた。

【0003】PG類としては、例えばメチル9-アセトキシ-11 α 、15S-ジヒドロキシプロスター-8, 1

3E-ジエン-1-オエート、メチル9, 11 α , 15S-トリアセトキシプロスター-8, 13E-ジエン-1-オエート、メチル9, 15R-ジアセトキシ-11 α -ヒドロキシプロスター-8, 13E-ジエン-1-オエート、メチル9, 15S-ジアセトキシ-11 α -ヒドロキシプロスター-8, 13E-ジエン-1-オエートなど(特公昭60-33827号公報)を挙げることができる。

【0004】Sim, A.K., et al, Arzneim-Forsch/Drug Res., 1206-1209, 1986によれば、PG類は局所ホルモンの典型的なものであり、必要に応じて局所で作られ、当該局所で作用する局所ホルモンであることから、そのオートコイドとしての特性や化学的性質を考慮に入れた薬剤放出系(drug delivery system)が必要であることが提案されている。すなわち、従来のように全身へ投与す

るという方法では局所作用は弱く、全身性副作用が強くあらわれてしまうことから、リピド・ミクロスフェア(lipid microsphere、以下、LMという)をPG類の薬剤放出系における担体(carrier)として使用することが検討されている。しかし、ここでは当該製剤をLMと称しているが、実際にはPG類含有脂質の乳化粒子であると考えられ、このLM分散物は脂肪乳剤とも称されている。

【0005】また、PGE₁を直径0.2μm程度のLMに封入した脂肪乳剤-PGE₁(ターゲット療法剤である)とすることにより、生体内でのPGE₁の安定性が増し、PGE₁をそのまま投与するよりも強い血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を示すことが知られている。

【0006】さらに、脂肪乳剤-PGE₁が生体内に投与された場合には、PGE₁のかかなりの量がLMから遊離することが明らかとなり、その遊離量を抑えるための検討が報告されている(五十嵐理恵その他、炎症、8, [3], 243-246(1988))。なお、PGE₁が脂肪乳剤から遊離した場合、容易に不活性化されるので、当該遊離はPGE₁の安定性に重要な影響を与えるものである。

【0007】しかして、この文献にはPGE₁の各エステルのLM製剤としての安定性を測定したことが報告されている。すなわち、等張塩(BSA-saline)中で当該脂肪乳剤をインキュベートすることにより、LM製剤からどの程度のPGE₁エステルが遊離するかを検討している。そして、この検討の結果から血中でのLM製剤の安定性を予測しようと試みている。

【0008】一方、PGE₁の徐放性(持続性)を高めるためのLM製剤の製造に当たっては、PGE₁を含有する脂質を水等の分散媒に微細に分散させる必要がある。その場合、PGE₁、油脂等の脂質、およびその他の材料を加熱溶解する処理、それを80~90℃程度の高温下に水中にホモジナイズする処理などの加熱処理を*

*必要とするが、このような加熱処理における高温下においては、PGE₁は急速に分解する。また、従来のPGE₁の脂肪乳剤は保存安定性が悪く、そのため商品流通経路においても、PGE₁の分解が急速である。このようにPGE₁およびその脂肪乳剤は、非常に不安定であるという問題点がある。

【0009】また、PG類は非常に優れた薬理作用を有するものであるが、その薬剤自体、さらには製剤の安定性に優れ、しかも優れた活性を発揮しえる(特に、局所集中性に優れた)PG類を有効成分とする新たな医薬用途の開発が待望されているのが実情である。

【0010】本発明の目的は、安定なPGE₁類縁体、特に高温下においてさえも安定性の良好なPGE₁類縁体を提供することである。本発明の他の目的は安定なPGE₁類縁体の脂肪乳剤、特に高温下においてさえも安定性の良好なPGE₁類縁体の脂肪乳剤を提供することである。本発明のさらに他の目的は、保存安定性が向上した脂肪乳剤を提供することである。本発明のさらに他の目的は、持続性のPG活性を有するPGE₁類縁体の脂肪乳剤を提供することである。

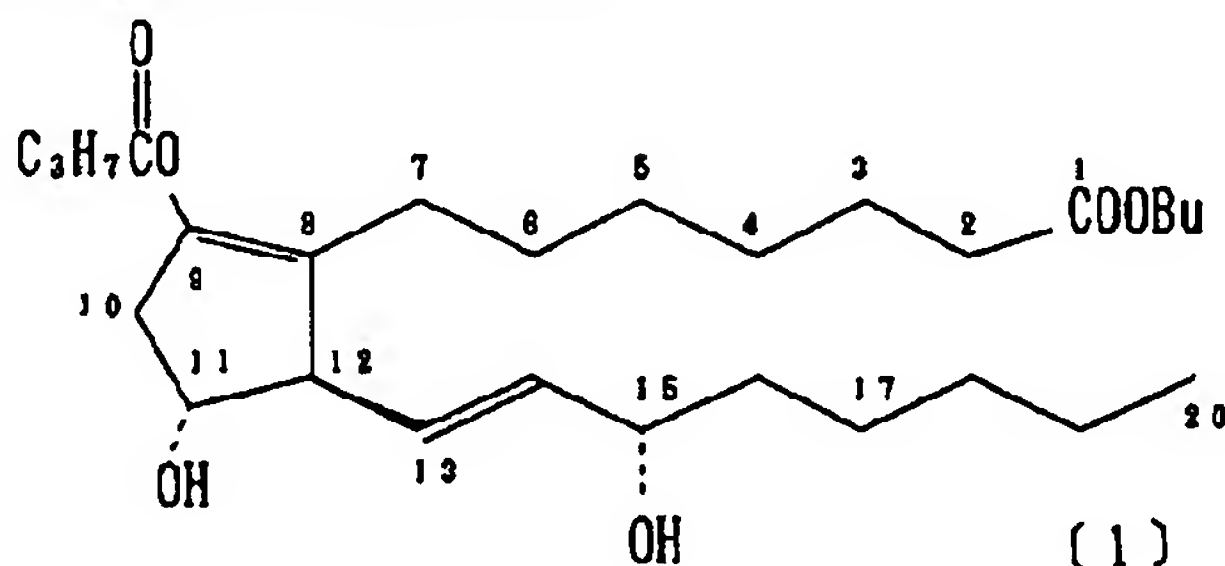
【0011】本発明のさらに他の目的は、PGE₁類縁体を含有してなる安定性且つ持続性を有し、薬理活性の優れた血小板凝集抑制剤を提供することである。本発明のさらに他の目的は、PGE₁類縁体を含有してなる安定性且つ持続性を有し、薬理活性の優れた血流増加剤を提供することである。本発明のさらに他の目的は、PGE₁類縁体を含有してなる安定性且つ持続性を有し、薬理活性の優れた血圧降下剤を提供することである。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明の第一番目の発明は、下記式〔1〕で表されるプロスタグランジン類縁体に関する。

【0013】

〔化4〕



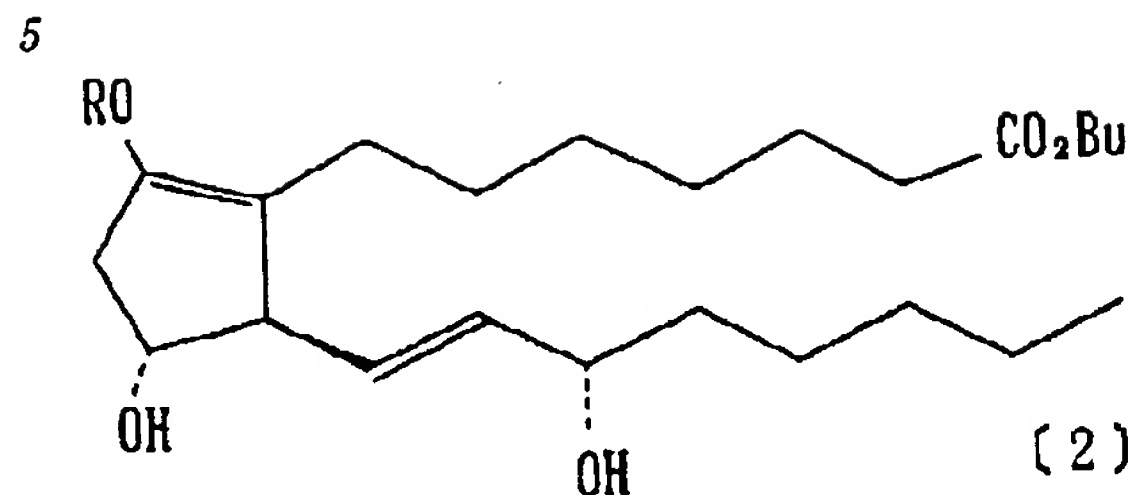
【0014】本発明の第二番目の発明は、式〔2〕で表されるプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤に関する。

【0015】

〔化5〕

(4)

6



【0016】(式中、Rはアセチル基またはブチリル基を示す)

【0017】式〔1〕および式〔2〕で表されるPG類縁体は、その9位、11位、12位および15位に不斉炭素原子を有するための各種の立体異性体が存在するが、本発明はそのいずれのPG類縁体であっても、さらにそれらの混合物であっても差し支えない。

【0018】本発明の第三番目の発明は、上記第二番目の発明に係わる脂肪乳剤を含有してなる血小板凝集抑制剤に関する。

【0019】本発明の第四番目の発明は、上記第二番目*

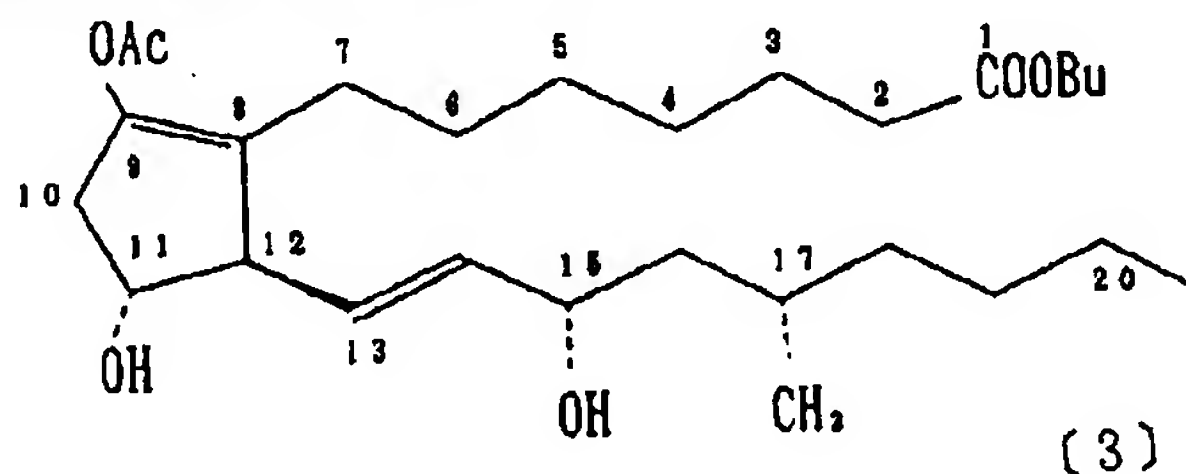
*の発明に係わる脂肪乳剤を含有してなる血流増加剤に関する。

【0020】本発明の第五番目の発明は、上記第二番目の発明に係わる脂肪乳剤を含有してなる血圧降下剤に関する。

【0021】本発明の第六番目の発明は、式〔3〕で表されるプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤を含有してなる血圧降下剤に関する。

【0022】

〔化6〕



【0023】式〔1〕、〔2〕および〔3〕で表されるPG類縁体は、公知の方法で製造することができる。例えば、置換された1-ヨードアルカンをアルキルリチウムと反応させて置換された1-リチオアルケンとして後、トリアルキルホスフィン-ヨウ化銅(I)錯体と反応させ、オルガノリチオクプラートとする。次に、このオルガノリチオクプラートを置換された2-シクロペンテン-1-オンに、1,4共役付加させ、次いで反応混合物にカルボン酸無水物、カルボン酸混成無水物あるいはカルボン酸ハライドをクエンチングすることにより製造される。この方法の詳細については、たとえば前記特公昭60-33827号公報や文献Sih, et al. J. Am. Chem. Soc., 97, 857, 865 (1975), J. Am. Chem. Soc., 110, 3588 (1988)等に記載されている。

【0024】本明細書の記載における脂肪乳剤とは、PG類縁体を含有した脂質等の脂質乳化剤(水中油型乳剤)をいう。

【0025】本発明において、脂肪乳剤を製造するための脂質としてはグリセリドあるいはそれとリン脂質が好ましい。グリセリドとしては特に大豆油が好ましい。脂肪乳剤中のグリセリドの量は5~50%(W/V)が適当であり、リン脂質を併用する場合にはグリセリド100重量部に対しリン脂質1~50重量部、特に5~30

重量部の使用が好ましい。この他、必要に応じて更に乳化補助剤(例えば、0.3%(w/v)までの量の炭素数6~22、好ましくは12~20の脂肪酸またはその生理的に受け入れられる塩など)、安定化剤(例えば、0.5%(w/v)、好ましくは0.1%(w/v)以下のコレステロール類、または5%(w/v)、好ましくは1%(w/v)以下の量のホスファチジン酸など)、高分子物質(例えば、PGE₁類縁体1重量部に対して0.1~5重量部、好ましくは0.5~1重量部のアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉など)、等張化剤(例えば、グリセリン、ブドウ糖など)などを添加することもできる。本発明に関して、PG類縁体の脂肪乳剤中のPG類縁体の含有量は、乳剤の形態、用途等によって適宜変更できるが、一般的には当該乳剤中に極微量、例えば100~0.2μg/ml、好ましくは10~1μg/ml含有させることで充分である。

【0026】ここにおいて、グリセリドとして好ましく用いられる大豆油は、高純度の精製大豆油であり、好ましくは精製大豆油をたとえば水蒸気留法により更に生成して得た高純度の精製大豆油(純度:トリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドとして99.9%以上含有)である。

【0027】リン脂質は卵黄レシチン、大豆レシチンなどの精製リン脂質であり、常法の有機溶媒による分画法によって調製することができる。すなわち、例えば粗卵黄リン脂質を冷n-ヘキサン-アセトンに溶解し、攪拌下、徐々にアセトンを添加し、不溶物を濾別回収し、この操作を更にもう1回繰り返した後溶媒を留去することによって精製リン脂質を得ることができる。これは主としてホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンからなり、これ以外のリン脂質としてホスファチジリンイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴ

【0028】乳化補助剤としての炭素数6~22の脂肪酸は、医薬品に添加可能なものであれば使用できる。この脂肪酸は直鎖状、分岐状のいずれでもよいが、直鎖状のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などを用いるのが好ましい。これらの塩は、生理的に受け入れられる塩であればよく、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属（カルシウム塩など）などが例示される。

【0029】安定化剤としてのコレステロールやホスファチジン酸は医薬用として使用可能なものであればよい。高分子物質として用いられるアルブミン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤としては次のものが好ましい。すなわち、アルブミンとしては、抗原性の問題からヒト由来のものを用いる。ビニル重合体としてはポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。

【0030】また、非イオン性界面活性剤としてはポリアルキレングリコール（例えば、平均分子量1000~10000、好ましくは4000~6000のポリエチレングリコール）、ポリオキシアルキレン共重合体（例えば、平均分子量1000~2000、好ましくは6000~10000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（例えば、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン-（40）-エーテル、同-（20）-エーテル、同-（100）-エーテルなど）、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（例えば、ヒマシ油ポリオキシエチレン-（20）-エーテル、同-（40）-エーテル、同-（100）-エーテルなど）を用いることができる。

【0031】本発明の脂肪乳剤は、例えば次の方法によって製造される。すなわち、所定量の大豆油、リン脂

質、PG類縁体およびその他前記の添加剤などを混合、加熱して溶液となし、通常ホモジナイザー（例えば、加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなど）を用いて、約80~90℃の温度下に均質化処理することにより油中水型分散液を作り、次いでこれに必要な量の水を加え、再び前記ホモジナイザーで均質化を行って水中油型乳剤に変換することにより本発明の脂肪乳剤を製造することができる。製造上の都合によっては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張剤などの添加剤を加えてもよい。

【0032】本発明のPG類縁体、ひいてはその脂肪乳剤、特に式〔2〕で表されるプロスタグランジン類縁体、その脂肪乳剤は、血小板凝集抑制作用、血流増加作用（特に末梢および脳について）、血圧降下作用等を有し、血小板凝集抑制剤、血流増加剤、血圧降下剤などとして有用である。より具体的には、慢性動脈閉塞症（パーチャー病、閉塞性動脈硬化症）、四肢、皮膚潰瘍、末梢血行障害、振動病、動脈管依存性先天性心疾患等の治療の他に、抗血小板凝集剤として特に血栓治療剤、脳梗塞、心筋梗塞等の治療剤としても有用である。また、上記の作用から血管拡張剤として、高血圧症、虚血性心疾患（狭心症など）、脳および末梢の循環器障害（一過性脳虚血発作など）の治療剤としても有用である。また、式〔3〕で表されるプロスタグランジン類縁体は血圧降下作用を血圧降下剤として有用である。

【0033】本発明の脂肪乳剤は、勿論PGの有する薬理活性を有するものであり、経口または非経口で投与することができる。その投与は、例えば静脈投与する場合には、その投与はPG類縁体として成人1日あたり1~1000μg、0.02~2000ng/kg/分の割合で1日1回静脈内に持続注入することにより行われる。

【0034】

【実施例】以下に本発明の脂肪乳剤の実施例とPG類縁体合成例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0035】実施例1

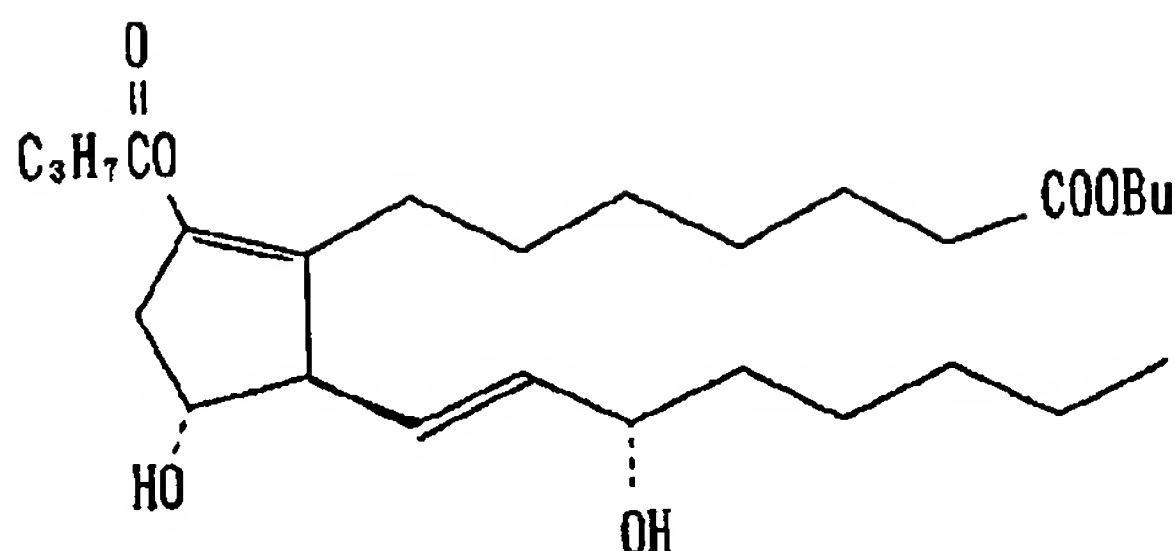
ブチル 9-ブチロキシ-11α, 15S-ジヒドロキシプロスター-8, 13E-ジエン-1-オートの合成

【0036】

【化7】

9

10



【0037】(1E, 3S)-1-ヨード-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-オクテン (4.95 g, 13.44 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液を-78℃に冷却し、*t*-ブチルリチウム ($f=1.5$ ヘキサン溶液 18.1 ml, 27.1 mmol) を滴下した。同温度で2時間攪拌した後、トリブチルホスフィン-ヨウ化銅(I) 錯体 (4.63 g, 12.31 mmol)、トリブチルホスフィン (2.92 ml, 12.16 mmol) のエーテル (40 ml) 溶液を滴下した。-78℃で50分攪拌後、4*R*-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-(6-カルボプトキシヘキシル)-2-シクロペンテン-1-オン (4.75 ml, 11.3 mmol) のエーテル (160 ml) 溶液を滴下した。-78℃で20分間、更に-23~-18℃で35分間攪拌した後、無水酪酸 (3.0 ml, 30 mmol) を0℃で滴下し、0℃~室温で15時間攪拌した。飽和硫酸アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、有機層と分離した後、水層をエーテル (100 ml) で2回抽出し、合せた有機層を飽和食塩水 (120 ml) で洗浄した。無水マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0℃でシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1~4:1) で精製し、付加体を得た。製造した付加体 (5.50 mg, 8.25 mmol) をアセトニトリル (10*

10*0 ml) に溶解し、0℃で40%フッ化水素酸水溶液 (10 ml) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液を20%炭酸カリウム水溶液 (150 ml) と塩化メチレン (150 ml) の混液に注いだ。硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0℃でシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=2:1) で精製し、標識化合物を収率73.6%で得た。

【0038】¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.86 (9H, m), 1.2-2.42 (29H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 5.4-5.7 (2H, m).

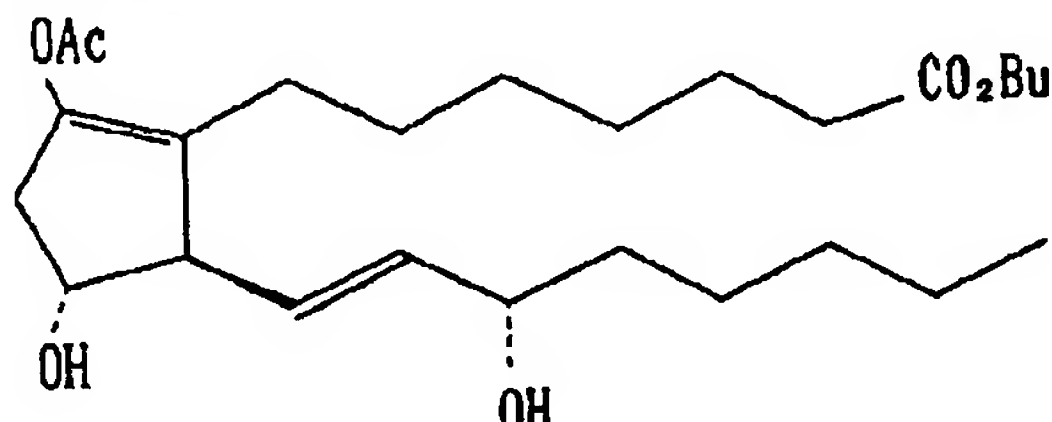
【0039】上記により製造した標記PG類縁体500 μgに精製大豆油10gおよび精製卵黄レシチン1.2gを加え、90℃でホモジナイザーを用い、90℃で加熱溶解させた。これに日本薬局方グリセリン2.5gおよび注射用蒸留水90mlを加え、90 μでホモジナイザーを用い粗乳化した。これをマントン-ガウリン型ホモナイザーを用いて乳化させ最終濃度5 μg/mlの脂肪乳剤を調製した。

【0040】実施例2

ブチル 9-アセトキシ-11α, 15S-ジヒドロキシプロスター-8, 13E-ジエン-1-オートの合成

【0041】

【化8】



【0042】(1E, 3S)-1-ヨード-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-1-オクテン (4.95 g, 13.44 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液を-78℃に冷却し、*t*-ブチルリチウム ($f=1.5$ ヘキサン溶液 18.1 ml, 27.1 mmol) を滴下した。同温度で2時間攪拌した後、トリブチルホスフィン-ヨウ化銅(I) 錯体 (4.63 g, 12.31 mmol)、トリブチルホスフィン (2.92 ml, 12.16 mmol) のエーテル (40 ml) 溶液を滴下した。-78℃で50分攪拌後、4*R*-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-(6-カルボプトキシヘキシル)-2-シクロペンテン-1-オ

ン (4.75 ml, 11.3 mmol) のエーテル (160 ml) 溶液を滴下した。-78℃で20分間、更に-23~-18℃で35分間攪拌した後、無水酪酸 (3.0 ml, 30 mmol) を0℃で滴下し、0℃~室温で15時間攪拌した。飽和硫酸アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、有機層と分離した後、水層をエーテル (100 ml) で2回抽出し、合せた有機層を飽和食塩水 (120 ml) で洗浄した。無水マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0℃でシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1~4:1) で精製し、付加体を得た。製造した付加体

(5.50mg, 8.25mmol) をアセトニトリル (100ml) に溶解し、0℃で40%フッ化水素酸水溶液 (10ml) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液を20%炭酸カリウム水溶液 (150ml) と塩化メチレン (150ml) の混液に注いだ。硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0℃でシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=2:1) で精製し、表掲化合物を得た (340mg, 収率53%)。

【0043】¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.85 (3H, t, J=7Hz), 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.2-2.9 (29H, m+s (δ 2.15, 3H, s)), 3.0-3.05 (1H, m), 4.1 (2H, t, J=7Hz), 4.0-4.2 (2H, m), 5.45 (1H, dd, J=7Hz), 5.6 (1H, dd, J=7.1Hz)。

【0044】上記により製造した標記PG類縁体500μgに精製大豆油10gおよび精製卵黄レシチン1.2gを加え、90℃でホモジナイザーを用い、90℃で加熱溶解させた。これに日本薬局方グリセリン2.5g及び注射用蒸留水90mlを加え、90μでホモジナイザーを用い粗乳化した。これをマントン-ガウリン型ホモナイザーを用いて乳化させ最終濃度5μg/mlの脂肪乳剤を調製した。

【0045】実施例3

ブチル 9-アセトキシ-11α, 15S-ジヒドロキシ-17S, 20-ジメチルプロスタ-8, 13E-ジエン-1-オアート (式〔3〕) の合成

(1E, 3S, 5S)-1-ヨード-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-5-メチル-1-ノネン (5.38g, 13.56mmol) のエーテル (100ml) 溶液を-78℃に冷却し、*t*-ブチルリチウム (f=1.5ヘキサノール溶液18.1ml, 27.1mmol) を滴下した。同温度で2時間攪拌した後、トリブチルホスフィン-ヨウ化銅 (I) 錯体 (4.63g, 12.31mmol)、トリブチルホスフィン (2.92ml, 12.16mmol) のエーテル (40ml) 溶液を滴下した。-78℃で50分攪拌後、4R-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-(6-カルボトキシヘキシル)-2-シクロペンテン-1-オン (4.75ml, 11.3mmol) のエーテル (160ml) 溶液を滴下した。-78℃で20分間、更に-23~-18℃で35分間攪拌した後、無水酢酸 (3.0ml, 30mmol) を0℃で滴下し、0℃~室温で15時間攪拌した。飽和硫酸アンモニウム水溶液 (200ml) を加え、有機層と分離した後、水層をエーテル (100ml) で2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (120ml) で洗浄した。無水マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0℃でシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1~4:1) で精製し、付加体を得た。製造した付加体 (5.50mg, 8.25mmol) をアセトニトリル (100ml) に溶解し、0℃で40%フッ化水素酸水溶液 (10ml) を加え、同温

度で30分間攪拌した。反応液を20%炭酸カリウム水溶液 (150ml) と塩化メチレン (150ml) の混液に注いだ。硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0℃でシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=2:1) で精製し、表掲化合物を得た (3.27g, 収率83%)。

【0046】¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-2.9 (30H, m+s (δ 2.15, 3H)), 3.1 (1H, m), 4.05 (2H, t, J=7Hz), 4.1-4.2 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=7.1Hz), 5.6 (1H, dd, J=7Hz)。

上記により製造した式〔3〕で示されるPG類縁体500μgに精製大豆油10gに精製卵黄レシチン1.2gを加え、90℃でホモジナイザーを用い、90℃で加熱溶解させた。これに日本薬局方グリセリン2.5g及び注射用蒸留水90mlを加え、90μでホモジナイザーを用い粗乳化した。これをマントン-ガウリン型ホモナイザーを用いて乳化させ最終濃度5μg/mlの脂肪乳剤を調製した。

【0047】

【発明の作用・効果】

試験例1

上記各実施例により製造した各PG類縁体脂肪乳剤と上記と同様にして製造したPGE₁ 脂肪乳剤の安定性を比較し、その結果を表1に示した。その試験方法は次の通りである。なお、安定性試験における残存率の測定は、高速液体クロマトグラフィーによる分離定量法を用い、試験開始時の量に対する測定量を残存率とした。

【0048】(安定性試験方法) 各実施例で製造した脂肪乳剤を、80℃の温度下に16時間保存し、16時間後の残存率(%)を測定した。なお、比較のためにPGE₁ について同様の処理を行って脂肪乳剤を調製し、同様に試験した。その結果は表1に示した通りである。

【0049】

【表1】

実施例番号	残存率 (%)
1	97
2	91
PGE ₁	4.6

【0050】上記結果からも明らかなように、本発明のPG類縁体の脂肪乳剤ひいては当該PG類縁体は、PGE₁ 脂肪乳剤に比較して優れた安定化効果を有する。

【0051】試験例2

血小板凝集抑制効果を次のようにして測定し、その結果を表2に合わせて記載した。その試験方法は次の通りである。

【0052】クエン酸ナトリウム (3.8%) を用いて採血 (血液9容量部、クエン酸ナトリウム1容量部) したヒト末梢血を1000rpm 10分遠心し、プレートレットリッチ プラズマ (platelet rich plasma) を分取

し、残りを3000rpm 20分間遠心し、プレートプアープラズマ (plate poor plasma)を採取した。プレートレットリッチプラズマ225 μ lに実施例にて製造した各検体50 μ lを入れ、1分後20 μ M ADP溶液25 μ lで血小板凝集を惹起させ、検体の代わりに生理食塩水を入れたときの凝集率を100%とし、凝集抑制率(%)を算定した。その結果は表2に示した通りである。

【0053】

【表2】

実施例 番号	血小板凝集 抑制効果 (%)
1	85
2	93

【0054】本発明のPG類縁体の脂肪乳剤ひいては当該PG類縁体は、いずれも優れた血小板凝集抑制を示した。

【0055】試験例3 (血流増加作用、血圧降下作用)

試験方法

1) 糖尿病ラットの作成

(血流増加作用)

実施例	投与量 (μ g/kg)	最大増加率(%)	持続時間 (分)
1	1	23.1 \pm 3.0	1.5 \pm 0.3
	3	49.1 \pm 8.7	7.0 \pm 1.6
2	1	27.5 \pm 3.9	2.8 \pm 1.4
	3	61.8 \pm 7.4	11.0 \pm 4.0

【0059】本発明の脂肪乳剤は、血流増加作用を示し、しかもその作用は持続することが判明した。

【0060】

【表4】

(血圧降下作用)

実施例	投与量 (μ g/kg)	降圧率(%)
1	1	10.4 \pm 2.7
	3	16.7 \pm 3.7
2	1	13.1 \pm 3.7
	3	23.0 \pm 4.4

*糖尿病ラットは、ストレプトゾトシン (以下STZ、クエン酸バッファー (pH4.5に溶解) を60mg/3ml/kg 1回静脈内に投与して作成した。

【0056】2) 頸動脈血圧および足部皮膚血流の測定法

動物をウレタン1.2g/kg i.p. 麻酔し背位に固定した。頸部を切開して総頸動脈内にポリエチレンカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーを介して血圧をモニターした。さらに右後肢足趾皮下に皮膚用プローブを装着し、アドバンス社製のADVANCE LASER FLOWMETER (MODEL: ALF2100) を用いて皮膚血流量を測定した。血流量の安定した状態で尾静脈から被検薬剤を投与し、血流量および血圧の変化を観察した。血流については、強さ(投与前値に対する最大増加率)および持続時間(10%以上増加している時間)を求めた。また、血圧については平均血圧の最大降圧率を求めた。

【0057】3) 被検薬剤の調製法および投与方法

被検薬剤は用時Vehicleで希釈した。なお、薬剤の投与液量は0.5ml/1kgとし、尾静脈内よりボウラス投与した。なお、例数は全て5匹とした。

【0058】

* 【表3】

※【0061】本発明の脂肪乳剤はともに、血圧降下作用を有することが判明した。

【0062】試験例4 (脳血流増加作用)

成犬 (体重9~16kg、1群4匹) に各種試験薬剤を投与量0.3 μ g/kg体重で静脈内投与した後に経時的に脳血流量を測定し、血流量増加率を算出した。脳血流量は左椎骨動脈に電磁流量計プローブを装着して測定し、ポリグラフ上に連続記録した。例数は各群とも全て4匹とした。結果を表5に示す。

40 【0063】

【表5】

※

実施例		1	2
脳血流量 増加率 (%)	投与前	100	100
	投与後1分	122 \pm 21	113 \pm 3
	2分	133 \pm 15	107 \pm 3
	3分	135 \pm 10	110 \pm 4
	5分	131 \pm 9	118 \pm 7
	10分	99 \pm 10	118 \pm 5
	30分	89 \pm 9	95 \pm 1

【0064】本発明の脂肪乳剤はともに、脳血流増加作用を有することが判明した。

【0065】試験例5（血圧降下作用）
 試験動物として体重7～12kgのイヌを用いた。1群3匹とした。動物をベントバルビタールナトリウムの静脈内投与により麻酔し背位に固定した。収縮期および拡張期動脈圧は右大腿動脈に挿入したポリエチレンカテーテルより圧トランスデューサー（Statham P-50；Gould社）を介して測定し、ポリグラフ上に*

*連続記録した。実施例3で調製した脂肪乳剤を右皮静脈内に点滴ポンプを用いて持続投与した。投与速度は0.1ml/kg体重/分、点滴時間は30分とした。そして、血圧降下の程度を調べた。結果を表6に示した。

【0066】

【表6】

投与量 (PG類縁体として μ g/kg体重)	収縮期動脈圧(%)	拡張期動脈圧(%)
0.03	97 ± 3	96 ± 1
0.1	90 ± 4	86 ± 3
0.3	61 ± 9	63 ± 7

【0067】実施例3の脂肪乳剤は、血圧降下作用を有することが判明した。

【0068】試験例6（毒性）
 本発明の脂肪乳剤をマウス（体重20～25g）尾静脈より投与したところ、実施例1、2および3の脂肪乳剤

とも各々投与量（PG類縁体として）10mg/kg体重で死亡する例は観察されなかった。

【0069】本発明のPG類縁体の脂肪乳剤は、上記効果のほか、徐放性、病巣選択性、速効性、副作用発生の減少などの効果が期待される。

フロントページの続き

(71)出願人 000137764
 株式会社ミドリ十字
 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
 (72)発明者 水島 裕
 東京都世田谷区梅丘1丁目1番11号
 (72)発明者 五十嵐 理慧
 神奈川県川崎市多摩区南生田3丁目3番12号
 (72)発明者 猪股 俊秀
 東京都中央区日本橋本町二丁目1番5号
 生化学工業株式会社内

(72)発明者 安田 新
 神奈川県横浜市神奈川区神大寺三丁目18番18号
 (72)発明者 荒木 博陽
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 今川 昂
 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
 (72)発明者 内田 武
 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字内中央研究所内

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)